

平成10年度厚生科学研究費
医薬安全総合研究事業

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの
効果についての検討

研究報告書

平成11年3月

主任研究者

柏木 征三郎

平成10年度厚生科学研究費
医薬安全総合研究事業

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの
効果についての検討

研究報告書

平成 11 年 3 月

主任研究者

柏 木 征 三 郎

平成10年度厚生科学研究費医薬安全総合研究事業

データベースを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討研究班員名簿

主任研究者（班長） 柏木征三郎（九州大学医学部附属病院総合診療部・教授）

分担研究名（1）：

データベースを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討

分担研究者

柏木征三郎、林 純、鍋島茂樹：九州大学医学部総合診療部

研究協力者

池松秀之、鍋島篤子：原土井病院臨床研究部

分担研究名（2）：

高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性についての検討

分担研究者

加地正英：久留米大学医療センター

目 次

研究班員名簿

総括研究報告書	1
データベースを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチンの 効果についての検討	柏木征三郎 7
高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と 安全性についての検討	加地 正英 17

データベースを用いた高齢者における インフルエンザワクチンの効果についての検討

主任研究者 柏木征三郎 九州大学医学部 総合診療部 教授

研究要旨

厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者並びに高齢神経疾患患者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果についての検討を行う事を目的として研究を開始した。本年度は3年の研究期間の初年度であり、前向き研究として、高齢者にインフルエンザワクチン接種を行ない、インフルエンザ流行期前の血清の収集、流行期後の血清の収集を行ない、各種の検討の準備を整えた。後ろ向き研究として、インフルエンザワクチンの免疫学的効果と接種方法との関連について、過去の成績の解析から、接種回数1回と2回の比較を行ない、前年度インフルエンザワクチン接種者では、インフルエンザワクチン接種株に変更がない場合、接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な効果が期待出来る事が示唆された。前向き研究からも、血中抗体産生に関して、インフルエンザワクチンの1回接種でも、従来の2回接種に劣らない効果が見られた。局所の副反応（発赤・腫脹など）の頻度は59歳以下の被接種者と変わらず、その程度は軽かった。また重篤な副作用は今回検討した症例では認められなかった。また、医療費削減効果について、過去の流行期の診療報酬の記録の内容、予後について調査を行ない、長期的な視点からのインフルエンザワクチンのコストベネフィットについて検討を行なう際の問題点を抽出した。

分担研究者

林 純（九州大学医学部 総合診療部）
鍋島茂樹（九州大学医学部 総合診療部）
加地正英（久留米大学 医療センター）

研究協力者

池松秀之（原土井病院 臨床研究部）
鍋島篤子（原土井病院 臨床研究部）

A. 研究目的

インフルエンザの流行は社会的に大きな影響を及ぼすが、その影響は、高齢者において特に大きい事が知られている。最近のインフルエンザ流行による死亡者は、80%以上が高齢者であると報告されてい

る。現在多くの先進国では、高齢者は、ハイリスクグループとしてワクチン接種が推奨されている。しかしながら、本邦ではインフルエンザワクチンの効果についての理解が少ないためか、ワクチンの接種率は、著しく低下しており、インフルエンザ流行により、大きな社会的損害を蒙る事が懸念されており、特に高齢者が問題になると予測される。

今回、本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエン

ザワクチンの効果及び副反応についての検討を行う。また、高齢者に対するインフルエンザワクチンの医療経済学的な効果についても検討を行う。更に、近い将来に予測されている新型インフルエンザウイルスの出現の際に、高齢者においても、新型インフルエンザウイルスに対応するためのシステム構築に、有用な知見を提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. インフルエンザワクチンの接種

高齢入院患者及び神経疾患を有する高齢患者にインフルエンザワクチンの接種を行なった。ワクチンの接種に際し、文書にて本研究に賛同しインフォームドコンセントを得た。ワクチンは平成10年10月より平成11年1月までの期間に接種を行った。接種使用ワクチンは、化学及血清療法研究所製 インフルエンザHA ワクチン。含有株はA/北京/262/95 (H1N1) 250CCA/ml相当, A/シドニー/5/97 (H3N2)

300CCA/ml相当, B/三重/1/93 300CCA/ml相当。至適接種方法の検討として、ワクチンの接種回数を、1回と2回の2群に分け、さらにコントロールとして未接種者群をおいた。副作用の調査項目は副作用:発熱、アレルギー反応等をはじめ局所反応として、発赤・腫脹・硬結等を調査した。可能な場合には接種前および接種後約1ヶ月に2回採血を行い、肝機能・腎機能・血計(白血球数・赤血球数)、CRPを検討した。

2. インフルエンザワクチン接種回数と効果との関連

1995/96年のインフルエンザ流行期に、3ヶ月以上入院し、1995年11月と12月にインフルエンザHA不活化ワクチン接種を受けた60才以上の患者を対象とした。

60才以上で前年度インフルエンザワクチンの接種を受けた者は69名であり、未接種者が77名であった。1994年度ワクチン接種者69名中、1995年度35名が1回のみ、34名が2回、ワクチン接種を受けた。平均年齢は、1994年度インフルエンザワクチンの接種を受け1995年度1回のみ群(2年連続1回群)が80.5才、1994年度インフルエンザワクチンの接種を受け1995年度2回の群(2年連続2回群)が82.6才、1994年度未接種者で1995年度2回の群(1994年度未接種2回群)が83.3才で、3群の平均年齢に統計学的有意差は認められなかった。

接種したインフルエンザワクチンは、不活化ワクチン(化血研HA不活化ワクチン、化血研、熊本)で、ワクチン株はA/Yamagata/32/89 (A/H1N1), A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2), B/Mie/1/93 (B)であった。不活化ワクチンに含まれる抗原量は、A/H1N1 200 CCA/ml相当量、A/H3N2 400 CCA/ml相当量、B 250 CCA/ml相当量であった。インフルエンザワクチン接種前後に採血を行い、ワクチン株であるA/Yamagata/32/89 (A/H1N1)、A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2)、B/Mie/1/93 (B)を抗原として用い、本邦で標準に施行されている予研法に準じてHemagglutination inhibition (HI) 試験を実施した。

3. インフルエンザワクチンの医療経済学的評価

医療費削減効果については、1992/93年流行期の診療記録並びに診療報酬の記録に関して調査を行なった。1993年1月にインフルエンザ症状を呈し、ペア血清でのHI抗体価の4倍以上の上昇よりインフルエンザと診断された罹患者12名と、年齢、性別、自立度をほぼ一致させた対照者24名について、施行された検査行為と経

口薬剤並びに注射薬剤等による治療行為を診療録より抽出し、診療報酬を算出し、治療費とした。

C. 研究結果

1. インフルエンザワクチン接種回数と効果との関連

ワクチン接種前のInfluenza A/H1N1、A/H3N2、及びBに対するHI抗体価は2年連続1回群と2年連続2回群が2倍から4倍程、1994年度未接種2回群より高く、その差は統計学的に有意であった($p<0.05$)。2年連続1回群と2年連続2回群の間には有意の差は認められなかった。接種後のHI抗体価は、追加接種を受けた2年連続2回群及び1994年度未接種2回群で、1回目ワクチン接種後に比しいずれのワクチン株に対してもわずかに上昇していたが、追加接種を受けなかった2年連続1回群では変化は見られなかった。2回接種後のHI抗体価は、いずれのワクチン株に対しても、2年連続2回群が最も高かったが、3群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

ワクチン接種後のHI抗体価が、ワクチン接種前に比し4倍以上の上昇を示した率は、A/H1N1に対しては2年連続1回群と2年連続2回群は8.6%と14.7%で、1994年度未接種2回群の72.7%に比し有意に低かった($p<0.05$)。HI抗体価が4倍以上に上昇した率は、A/H3N2及びBに対しても、2年連続1回群と2年連続2回群で、1994年度未接種2回群に比し有意に低かった($p<0.05$)。

ワクチン接種前のHI抗体価128倍以上の割合は、A/H1N1に対しては、2年連続1回群と2年連続2回群は51.4%と67.6%で、1994年度未接種2回群の24.7%に比し有意に高かった($p<0.05$)。A/H3N2及びBに対するワクチン接種前のHI抗体価128倍

以上の割合も、A/H1N1の場合と同様に2年連続1回群と2年連続2回群が、1994年度未接種2回群に比し有意に高かった($p<0.05$)。接種後のHI抗体価128倍以上の割合は、1回目ワクチン接種後に比し、1994年度未接種2回群では、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれに対してもわずかに上昇していた。一方、2年連続2回群では追加接種を受けたにも係らず、HI抗体価128倍未満から128倍以上に上昇した者は見られず、HI抗体価128倍以上の割合の増加は見られなかった。流行後のHI抗体価128倍以上の割合は、いずれのワクチン株に対しても、2年連続2回群が他の群より高かったが、3群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

2. インフルエンザワクチンの医療費削減効果

インフルエンザ罹患者12名の治療費は、7231円から96173円で、その平均は37279円であった(表4)。年齢、性別、自立度をほぼ一致させた対照者24名の治療費の平均は、2361円と有意に低かった。インフルエンザワクチンの有効度を80%と仮定すると、インフルエンザワクチンを使用した場合の、医療費削減効果は一人あたり1480円と推定された。

3. 神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果

A/北京/262/95 (H1N1)に対する接種後抗体が128倍以上の割合は、コントロール群:56.7%、59歳以下の神経疾患患者群:15%、60歳以上の神経疾患患者:73.6%であった。A/シドニー/5/97 (H3N2)に対する接種後抗体が128倍以上の割合は、コントロール群:48.6%、59歳以下の神経疾患患者群:65%、60歳以上の神経疾患患者:80.7%、であった。B/三重/1/93に対する

接種後抗体が128倍以上の割合は、コントロール群：48.6%、59歳以下の神経疾患患者群：29.1%、60歳以上の神経疾患患者：73.6%、であった。重篤な副作用は見られなかった。局所的なものとして硬結が4名に認められたが、すべて14日以内に改善した。血液生化学検査ではワクチン接種による異常変動は確認されなかった。

D. 考察

インフルエンザワクチンの接種に関して、連続接種により、ワクチン効果が弱められるとの報告がされたが、それ以降の報告では、連続接種によるワクチン効果の減弱は、認められていない。今回の検討においては、2年連続接種者のワクチン接種後のHI抗体価は、幾何平均と128倍以上の割合の両者において、前年度ワクチン未接種者とほぼ同等であり、前年度ワクチン接種が、インフルエンザワクチンの効果を弱める事はないと考えられた。高齢者において、一般的に感染防御水準と考えられるHI抗体価128倍以上の割合はワクチンの追加接種後、前年度未接種では増加していたが、連続接種者では、2回目接種によるHI抗体価128倍以上の割合の増加は見られなかった。これらの成績から、インフルエンザワクチンの連続接種の際には、追加接種によるHI抗体価上昇に対する効果はあまり期待出来ず、前年度ワクチン接種者では、接種回数1回でも2回接種と同等の予防効果が期待されると考えられた。また神経疾患患者へのワクチン接種による効果ではA型、B型ともに1回接種にかかわらず、60歳以上の接種群で良好な抗体産生を示した。特にB型インフルエンザに対する抗体産生は一般的に低いとされているが、このB型に対する抗体産生も良好であった。一方59歳以下の接種群に比較しても遜色

ない抗体産生が認められるとと考えられた。欧米では、成人におけるインフルエンザワクチンの接種回数は、一般に1回とされており、費用対効果の点からも、前年度ワクチン接種者における1回接種は、充分考慮されるべき接種方法と思われた。

高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果については、ワクチンに対する反応が低下しているとの報告と、一般成人との差はないとの報告がある。今回、ワクチン接種後のHI抗体価の平均値やHI抗体価128倍以上の割合は、一般成人と差はないと思われた。高齢者においては、過去のインフルエンザウイルスへの暴露歴やワクチン歴の違いから、ワクチン接種前の抗体価に個体差や年齢による差が大きい事が考えられ、インフルエンザワクチンの効果の検討の際には、ワクチン接種前の抗体価を考慮し、慎重に解析する事が必要と思われた。

副作用については、いずれの接種者においても重篤な副作用は確認されなかった。発赤や硬結などの局所の副作用は多くの接種者に認められたが、日常生活に支障を来すものではなくごく軽度のものであった。今回の検討で、1回接種でも十分な効果を期待でき、また副作用も軽度であることより、高齢入院患者並びに高齢神経疾患患者のみならず、健康高齢者にも積極的にワクチン接種を行うことが推奨される。

インフルエンザワクチンの医療費削減効果は一人あたり1480円と推定された。しかし、インフルエンザの治療費は、症例により著しく異なっていた。この結果は、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なう際に、どのような治療が選択されるかが、治療費を決定する大きな要因であることが示唆された。また、インフルエンザワクチンを使用した場合の、

一人あたりの医療費削減効果を推定する際に、インフルエンザワクチン有効度と流行の程度が、大きな要因であることが示唆された。今後インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なう際に、適切な治療、ワクチン有効度、流行の程度について充分検討を行なう必要があると思われた。

E. 結論

1. 本年度は3年の研究期間の初年度であり、高齢者にインフルエンザワクチン接種を行ない、柏木班および加地班共に各種の検討の準備が整った状態とした。追跡調査を行なう事により、インフルエンザワクチン接種の臨床的並びに医療経済学的効果についての評価が可能と考えられる。
2. 基礎疾患を有する高齢者で、副反応の出現頻度は一般成人に比し低く、積極的にインフルエンザワクチン接種を行ない、その効果について検討を進めて行くべきであると考えられた。
3. インフルエンザワクチンの接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な効果が期待され、1回接種について、今後さらに検討を進めて行くべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

池松秀之、鍋島篤子、角田恭治、他：高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果—1995年度流行時における解析 感染症雑誌 72: 60 - 66, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路 浩三郎、角田恭治、李文、林 純、後藤 修郎、岡徹也、白井 洸、山家 滋、柏木 征三郎：高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討 感染症学雑誌 72: 905 - 911, 1998

原祐一、荻原明人、信友浩一、池松秀之、鍋島篤子、柏木 征三郎：入院医療管理料病棟におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討 ロングタームケア 52 - 55, 1998

2. 学会発表

池松秀之、他：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績 第73回日本感染症学会総会 1999年3月 東京

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの効果についての検討

分担研究者 柏木征三郎 林 純 鍋島茂樹（九州大学医学部 総合診療部）
研究協力者 池松秀之 鍋島篤子（原土井病院 臨床研究部）

研究要旨

本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果についての検討を行う事を目的として研究を開始した。

本年度は3年の研究期間の初年度であり、前向き研究として、高齢者にインフルエンザワクチン接種を行ない、インフルエンザ流行期前の血清の収集、流行期後の血清の収集を行なっている段階である。次年度これらの血清のHI抗体価の測定を行ない、各種の検討を行なう準備を整えた。後ろ向き研究として、インフルエンザワクチンの免疫学的効果と接種方法との関連について、過去の成績の解析から、接種回数1回と2回の比較を行ない、前年度インフルエンザワクチン接種者では、インフルエンザワクチン接種株に変更がない場合、接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な効果が期待出来る事が示唆された。医療費削減効果について、過去の流行期の診療報酬の記録の内容、予後について調査を行ない、長期的な視点からのインフルエンザワクチンのコストベネフィットについて検討を行なう際の問題点を抽出した。

A. 研究目的

インフルエンザの流行は社会的に大きな影響を及ぼすが、その影響は、高齢者において特に大きい事が知られている。最近のインフルエンザ流行による死亡者は、80%以上が高齢者であると報告されている。現在多くの先進国では、高齢者は、ハイリスクグループとしてワクチン接種が推奨されている。しかしながら、本邦ではインフルエンザワクチンの効果についての理解が少ないためか、ワクチンの接種率は、著しく低下しており、インフルエンザ流行により、大きな社会的損害を蒙る事が懸念されており、特に高齢者が問題

になると予測される。

今回、本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果及び副反応についての検討を行う。また、高齢者に対するインフルエンザワクチンの医療経済学的な効果についても検討を行う。更に、近い将来に予測されている新型インフルエンザウイルスの出現の際に、高齢者においても、新型インフルエンザウイルスに対応するためのシステム構築に、有用な知見を提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 前向き研究

本年度、前向き研究として、高齢者にインフルエンザワクチンの接種を行なった。至適接種方法の検討として、ワクチンの接種回数を、1回と2回の2群に分け、さらにコントロールとして未接種者群をおいた。追跡調査及びHI抗体価の解析を行なう事により、インフルエンザワクチン接種の効果についての評価が、可能と考えられる。これら対象者の長期観察は、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を可能にすると考えられる。

2. 後ろ向き研究

i) インフルエンザワクチン接種回数と効果との関連 (1995/96 年)

1995/96年のインフルエンザ流行期に、3ヶ月以上入院した60才以上の患者を対象とした。入院患者の基礎疾患としては、脳血管障害、変形性脊椎症、骨粗しょう症、大腿骨骨折、老年性痴呆が単独または重複して見られた。

1995年11月と12月にインフルエンザHA不活化ワクチン接種を行った。60才以上で前年度インフルエンザワクチンの接種を受けた者は69名であり、未接種者が77名であった。1994年度ワクチン接種者69名中、1995年度35名が1回のみ、34名が2回、ワクチン接種を受けた。平均年齢は、1994年度インフルエンザワクチンの接種を受け1995年度1回のみ群(2年連続1回群)が80.5才、1994年度インフルエンザワクチンの接種を受け1995年度2回の群(2年連続2回群)が82.6才、1994年度未接種者で1995年度2回の群(1994年度未接種2回群)が83.3才で、3群の平均年齢に統計学的有意差は認められなかった。対象者は、女性が多かったが、3群間の男女比に統計学的有意差は認められなかつ

た。

接種したインフルエンザワクチンは、不活化ワクチン(化血研HA不活化ワクチン、化血研、熊本)で、ワクチン株はA/Yamagata/32/89 (A/H1N1), A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2), B/Mie/1/93 (B)であった。不活化ワクチンに含まれる抗原量は、A/H1N1 200 CCA/ml相当量、A/H3N2 400 CCA/ml相当量、B 250 CCA/ml相当量であった。ワクチンは、1回につき0.5mlずつ上腕部に皮下注射した。

インフルエンザワクチン接種前、1回目及び2回目接種後の2-3週間後、さらにインフルエンザ流行後の1996年3月中旬から4月末までの各時期に採血を行い、血清を測定まで-20°Cにて保存した。各血清について、ワクチン株であるA/Yamagata/32/89 (A/H1N1)、A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2)、B/Mie/1/93 (B)を抗原として用い、本邦で標準に施行されている予研法に準じてHemagglutination inhibition (HI) 試験を実施した。感作赤血球の凝集が抑制される血清の最高希釈倍数を、その血清のHI抗体価とした。

ii) インフルエンザワクチンの医療経済学的評価

医療費削減効果については、1992/93年流行期の診療記録並びに診療報酬の記録に関して調査を行なった。1993年1月にインフルエンザ症状を呈し、ペア血清でのHI抗体価の4倍以上の上昇よりインフルエンザと診断された罹患者12名と、年齢、性別、自立度をほぼ一致させた対照者24名について、施行された検査行為と経口薬剤並びに注射薬剤等による治療行為を診療録より抽出し、診療報酬を算出し、治療費とした。

C. 研究結果

1. インフルエンザワクチン接種回数と効果との関連

インフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価の幾何平均値を表1に示す。ワクチン接種前のInfluenza A/H1N1、A/H3N2、及びBに対するHI抗体価は2年連続1回群と2年連続2回群が2倍から4倍程、1994年度未接種2回群より高く、その差は統計学的に有意であった($p < 0.05$)。2年連続1回群と2年連続2回群の間には有意の差は認められなかった。

1回目ワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均値は、A/H1N1では、2年連続2回群が他の群よりわずかに高かったが、3群間には有意の差は認められなかった。A/H3N2及びBのHI抗体価の幾何平均値も同様に2年連続2回群が他の群よりわずかに高かったが、3群間には有意の差は認められなかった。2回接種後のHI抗体価は、追加接種を受けた2年連続2回群及び1994年度未接種2回群で、1回目ワクチン接種後に比しいずれのワクチン株に対してもわずかに上昇していたが、追加接種を受けなかった2年連続1回群では変化は見られなかった。2回接種後のHI抗体価は、いずれのワクチン株に対しても、2年連続2回群が最も高かったが、3群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

インフルエンザ流行期後のHI抗体価の幾何平均値は、いずれのワクチン株に対しても、2回接種後に比しやや低下しており、2年連続2回群が他の群に比し高かったが、3群間に統計学的な有意差は見られなかった。

ワクチン接種後のHI抗体価が、ワクチン接種前に比し4倍以上の上昇を示した率(表2)は、A/H1N1に対しては2年連続1回群と2年連続2回群は8.6%と14.7%で、1994年度未接種2回群の72.7%に

比し有意に低かった($p < 0.05$)。HI抗体価が4倍以上に上昇した率は、A/H3N2及びBに対しても、2年連続1回群と2年連続2回群で、1994年度未接種2回群に比し有意に低かった($p < 0.05$)。

ワクチン接種前のHI抗体価128倍以上の割合(表3)は、A/H1N1に対しては、2年連続1回群と2年連続2回群は51.4%と67.6%で、1994年度未接種2回群の24.7%に比し有意に高かった($p < 0.05$)。A/H3N2及びBに対するワクチン接種前のHI抗体価128倍以上の割合も、A/H1N1の場合と同様に2年連続1回群と2年連続2回群が、1994年度未接種2回群に比し有意に高かった($p < 0.05$)。

1回目ワクチン接種後のHI抗体価128倍以上の割合は、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれにおいても、2年連続2回群が他の群よりわずかに高かったが、3群間には有意の差は認められなかった。2回接種後のHI抗体価128倍以上の割合は、1回目ワクチン接種後に比し、1994年度未接種2回群では、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれに対してもわずかに上昇していた。一方、2年連続2回群では追加接種を受けたにも係らず、HI抗体価128倍未満から128倍以上に上昇した者は見られず、HI抗体価128倍以上の割合の増加は見られなかった。流行後のHI抗体価128倍以上の割合は、いずれのワクチン株に対しても、2年連続2回群が他の群より高かったが、3群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

2. インフルエンザワクチンの医療費削減効果

インフルエンザ罹患患者12名の治療費は、7231円から96173円で、その平均は37279円であった(表4)。年齢、性別、自立度をほぼ一致させた対照者24名の治療

費の平均は、2361円と有意に低かった。インフルエンザワクチンの有効度を80%と仮定すると、インフルエンザワクチンを使用した場合の、医療費削減効果は一人あたり1480円と推定された。

D. 考察

インフルエンザワクチンの接種に関して、連続接種により、ワクチン効果が弱められるとの報告がされたが、それ以降の報告では、連続接種によるワクチン効果の減弱は、認められていない。今回の検討においても、2年連続接種者のワクチン接種後のHI抗体価は、幾何平均と128倍以上の割合の両者において、前年度ワクチン未接種者とほぼ同等であり、前年度ワクチン接種が、インフルエンザワクチンの効果を弱める事はないと考えられた。高齢者では、前年度接種の有無に係らずHI抗体価の幾何平均値は追加接種により、上昇していた。しかし、一般的に感染防御水準と考えられるHI抗体価128倍以上の割合はワクチンの追加接種後、前年度未接種では増加していたが、連続接種者では、2回目接種によるHI抗体価128倍以上の割合の増加は見られなかった。これらの成績から、インフルエンザワクチンの連続接種の際には、追加接種によるHI抗体価上昇に対する効果はあまり期待出来ず、前年度ワクチン接種者では、接種回数1回でも2回接種と同等の予防効果が期待されると考えられた。欧米では、成人におけるインフルエンザワクチンの接種回数は、一般に1回とされており、費用対効果の点からも、前年度ワクチン接種者における1回接種は、充分考慮されるべき接種方法と思われた。

高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果については、ワクチンに対する反応が低下しているとの報告と、一般成

人との差はないとの報告がある。インフルエンザワクチンに対する反応性の評価の方法として、抗体価の値による評価とともに、抗体価の4倍以上の上昇者の率による評価とがある。今回、連続接種者のワクチン接種によるHI抗体価の4倍以上の上昇率は、前年度未接種者に比し、有意に低かった。しかし、ワクチン接種後のHI抗体価の平均値やHI抗体価128倍以上の割合は、むしろ、インフルエンザワクチンの連続接種者において高い傾向が見られている。従って、連続接種者のHI抗体価の4倍以上の上昇率が、未接種者に比し有意に低かったのは連続接種者のワクチン接種前のHI抗体価が高いためと考えられる。高齢者においては、過去のインフルエンザウイルスへの暴露歴やワクチン歴の違いから、ワクチン接種前の抗体価に個体差や年齢による差が大きい事が考えられ、インフルエンザワクチンの効果の検討の際には、ワクチン接種前の抗体価を考慮し、慎重に解析する事が必要と思われた。

インフルエンザワクチンの医療費削減効果は一人あたり1480円と推定された。しかし、インフルエンザ罹患者12名の治療費は、7231円から96173円と、症例により、著しく異なっていた。この結果は、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なう際に、どのような治療が選択されるかが、治療費を決定する大きな要因であることが示唆された。また、インフルエンザワクチンを使用した場合の、一人あたりの医療費削減効果を推定際に、インフルエンザワクチン有効度と流行の程度が、大きな要因であることが示唆された。今後インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なう際に、妥当な治療、ワクチン有効度、流行の程度について充分検討を行なう必要があると思われた。

E. 結論

本年度は3年の研究期間の初年度であり、高齢者にインフルエンザワクチン接種を行ない、各種の検討の準備が整った状態とした。

接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な効果が期待され、1回接種について、今後さらに検討を進めて行くべきであると考えられた。

インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なうために、妥当な治療、ワクチン有効度、流行の程度について充分検討を行なう必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

池松秀之、鍋島篤子、角田恭治、他：高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果－1995年度流行時における解析 感染症雑誌 72: 60-66, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路 浩三郎、角田恭治、李文、林 純、後藤 修郎、岡徹也、白井 洸、山家 滋、柏木 征三郎：高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討 感染症雑誌 72: 905-911, 1998

原祐一、萩原明人、信友浩一、池松秀之、鍋島篤子、柏木 征三郎：入院医療管理料病棟におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討 ロングタームケア 52-55, 1998

2. 学会発表

池松秀之、他：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績 第73回日本感染症学会総会 1999年3月 東京

表1 高齢者における不活化インフルエンザワクチンによる抗体価の上昇（1995/96 年期）

前年度 接種	接種 回数	接種者数	インフルエンザサブタイプ					
			A/H1N1		A/H3N2		B	
			幾何平均、 2^{-n}		幾何平均、 2^{-n}		幾何平均、 2^{-n}	
			接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
有	1回	35	6.63	7.00	7.29	8.00	7.17	7.63
有	2回	34	7.03	7.76	7.29	8.59	7.21	7.88
無し	2回	77	5.00	7.43	5.06	8.26	5.37	7.78

表2 高齢者における不活化インフルエンザワクチンによる抗体価の4倍以上の上昇の割合（1995/96 年期）

前年度 接種	接種 回数	接種者数	インフルエンザサブタイプ		
			A/H1N1	A/H3N2	B
			4倍以上上昇 の割合、%	4倍以上上昇 の割合、%	4倍以上上昇 の割合、%
有	1回	35	8.6	17.1	5.7
有	2回	34	14.7	26.5	11.8
無し	2回	77	72.7	77.9	57.1

表3 高齢者における不活化インフルエンザワクチンによる抗体価 128 倍以上への上昇 (1995/96 年期)

前年度 接種	接種 回数	接種者数	インフルエンザサブタイプ					
			A/H1N1		A/H3N2		B	
			128 倍以上、%		128 倍以上、%		128 倍以上、%	
			接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
有	1 回	35	51.4	62.9	71.7	91.4	62.9	82.9
有	2 回	34	67.6	82.4	70.6	97.1	73.5	85.3
無し	2 回	77	24.7	71.4	22.1	83.1	39.0	80.5

表4 インフルエンザ罹患者の治療費

症例	性別	自立度	年齢	肺炎の有無	罹患者の治療費 (円)	対照の治療費 (円)	
						対照1	対照2
1	女	自立	77	+	17,939	6,550	0
2	男	自立	83	-	7,462	0	0
3	女	自立	84	-	20,895	0	0
4	女	寝たきり	85	+	9,739	0	760
5	女	自立	83	+	38,336	12,989	0
6	男	寝たきり	79	+	61,416	0	0
7	男	自立	87	-	38,932	8,062	3,566
8	女	自立	91	+	96,173	0	0
9	女	寝たきり	86	+	43,136	0	3,300
10	女	寝たきり	84	+	45,558	0	1,908
11	男	寝たきり	89	-	60,527	30	0
12	女	自立	80	-	7,231	0	19,495
平均					37,279 ±26,784	2,361	±4,893

（分担）研究報告書

高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性についての検討

（分担）研究者 加地正英 久留米大学医療センター

研究要旨

高齢（60歳以上）神経疾患患者におけるインフルエンザワクチン接種について血中抗体の推移と副作用に関する検討を行った。血中抗体産生に関しては、インフルエンザワクチンの1回接種でも、従来の2回接種に劣らない効果が見られた。また59歳以下のワクチン接種者の抗体上昇と比べても同程度の効果が認められた。一方局所の副反応（発赤・腫脹など）の頻度は59歳以下の被接種者と変わらず、その程度はむしろ59歳以下の接種者より軽かった。また発熱等の全身的な副作用は今回検討した症例では認められなかった。

A. 研究目的

毎年のインフルエンザ流行に際して多数の罹患者がみられる中で、近年は高齢者におけるインフルエンザに関連した死亡が相次ぎ社会的な大問題となっており、1998年-1999年冬に流行したA香港型インフルエンザでは各地で多くの死亡者を出したのは記憶に新しい。またそれらの患者はインフルエンザワクチン接種を受けていなかったことも注目された。

欧米では高齢者における接種率が急速に上昇しているのに対し、わが国においてはインフルエンザワクチンは接種率が急激に低下し憂慮すべき現状である。今年度の流行においてようやく再度ワクチンの効果を見直す動きが始まったが、特に緊急性を要する高齢者などのハイリスクグループに対するワクチンの効果と副作用についての詳細な検討は少ない。

今回加地班は一旦インフルエンザに罹患すると、重症化しやすく、生

命をも脅かされやすい基礎疾患特に神経疾患を有する患者に対するインフルエンザワクチン効果と副作用を調査検討した。欧米ではすでに一回接種でおこなわれて予防効果が確認されており、今回は特に一回接種により検討した。

B. 研究方法

久留米大学医療センター 脳卒中内科に通院または入院中の患者のうち、文書にて本研究に賛同しインフォームドコンセントを得られた134名（コントロールとして同じく本研究にに対し賛同を得られた59歳以下の健康成人37名（以下コントロール）および神経疾患を有する患者20名含む）に対してワクチン接種を行った。

ワクチンは平成10年10月1日より平成11年1月12日までの期間に接種を行った。

接種使用ワクチンは 化学及血清療法研究所製 インフルエンザ HA

ワクチン（平成10年製造） Lot. No. 190A。含有株は A/北京/262/95 (H1N1) 250CCA/ml 相当, A/シドニー/5/97 (H3N2) 300CCA/ml 相当, B/三重/1/93 300CCA/ml 相当。

注射器はテルモ社製シリンジ マイジェクター 29G x 1/2" 注射針付シリンジインスリン用 1ml を使用し、本シリンジを使用し、上腕をアルコールで消毒後、皮下に 0.5ml を接種した。

接種後副作用調査を直接または間接（アンケートによる）に調査を行ったものは 132 名、2 名は接種後来院せず、電話にて副作用の無いことを確認したが副反応の詳細な調査が出来なかったため調査対象から除外した。

接種前および接種後（1ヶ月後）に採血できた 114 名で血清 HI 抗体を測定した。HI 試験は本年のワクチン株 (A/北京/262/95 (H1N1), A/シドニー/5/97 (H3N2), B/三重/1/93) を抗原として、測定は SRL において行った。

抗体を測定出来た患者は 60 歳以上の神経疾患患者 57 名、59 歳以下の神経疾患患者 37 名、コントロール群 16 名であった。

神経疾患基礎疾患は 60 歳以上群では脳血管障害が 41 名 (71.9%)、パーキンソン病 11 名 (19.2%)、OPCA(LCCA 含む)2 名 (3.5%)、脳腫瘍術後 2 名 (3.5)、外傷後 1 名 (1.7%) で、男性 24 名 女性 33 名 平均年齢は 69.4 歳であった。治療に関しては 1 名が副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）を使用中であったが他の免疫抑制剤などは使用していない。

59 歳以下ではコントロール群は男性 5 名 女性 11 名 平均年齢 42.0

歳。

59 歳以下の神経疾患患者群は脳血管障害が 14 名 (70.0%)、パーキンソン病 2 名 (10.0%)、多発神経炎（糖尿病含む）3 名 (15.0%)、てんかん 1 名 (5.0%) 男性 11 名 女性 9 名 平均年齢は 51.4 歳であった。治療に関しては免疫抑制剤などは使用していない。

副作用の調査項目は副作用：発熱、アレルギー反応等をはじめ局所反応として、発赤・腫脹・硬結等を調査した。可能な場合には接種前および接種後約 1 ヶ月に 2 回採血を行い、肝機能・腎機能・血計（白血球数・赤血球数）、CRP を検討した。

C. 研究結果

効果について

A/北京/262/95 (H1N1) HI 価
(図 1—3)

①コントロール群

接種前抗体が 128 倍以上 16.2%、
接種後抗体が 4 倍以上上昇 64.8%、
接種後抗体が 128 倍以上 56.7%、
低反応者 35.1%

②59 歳以下の神経疾患患者群

接種前抗体が 128 倍以上 15%、
接種後抗体が 4 倍以上上昇 60%、
接種後抗体が 128 倍以上 55%、
低反応者 35%

③60 歳以上の神経疾患患者

接種前抗体が 128 倍以上 10.5%、
接種後抗体が 4 倍以上上昇 82.4%、
接種後抗体が 128 倍以上 73.6%、
低反応者 10.5%

A/シドニー/5/97 (H3N2)

(図 4—6)